

Tert. butyl-phenyl- pyridyl amide derivs. - inhibit erythrocyte aggregation and can be used to treat cardiac and circulatory problems

Patent Assignee: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH

Inventors: BOHM E; MARTIN U; MERTENS A; VONDERSAAL W; ZILCH H

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
DE 3804346	A	19890824	DE 3804346	A	19880212	198935	B

Priority Applications (Number Kind Date): DE 3804346 A (19880212)

Abstract:

DE 3804346 A

Tertiary butylphenyl pyridyl amide derivs. of formula (I) and their tautomeres and physiologically acceptable salts with (in)organic acids are new A-B = carbonylamino (-CONH-) or amino carbonyl (-NHCO); R1 = H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cyclo-alkenyl, halogen, OH, alkoxy, alkenyloxy, alkynoxy, cycloalkoxy, cycloalkenyloxy etc. quinaldinyloxy, isoquinolinolinyloxy, indolyloxy or oxindolinyloxy (theses last 8 opt. substd. by alkyl), imidazolyl, triaxolyl, morpholinyl or thiomorpholinyl, or R1 is of formula (II) X = O or S; R2, R3, R4 = each H, alkyl, alkenyl, alkynyl, CF3, Ph, halogen, NO2, NH2, formyl, OH, SH, CN, OH (this last opt substd. by alkyl alkenyl, alkynyl, alkylsulphonyl, trifluoromethyl sulphonyl, alkylcarbonyl, cyanalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl or alkoxyalkyl), amino (opt. mono- or di-substd. by alkylsulphonyl, trifluoromethylsulphonyl, alkylcarbonyl, formyl, amino-carbonyl, alkylaminocarbonyl or alkyl, carbonyl (opt. substd. by H, OH, alkyl, alkoxy, amino, alkylamino, or dialkylamino), sulphonyl (opt. substd. by amino, alkylamino, piperidino, morpholino or thiomorpholino), alkylthio, alkylsulphinyl or alkylsulphonyl, or R2 and R3 which are ortho to each other, together with the C atom to which they are attached, form a 5-6 membered ring; with the exception of the following cpds. N-(4-(1,1-dimethylethyl) phenyl)-3-pyridine carboxamide, 4-(1,1-dimethylethyl) -N- (6-methyl-2-pyridinyl) benzamide, 4-(1,1-dimethylethyl) -N-(6-(3-pyridinolinyloxy) -3-pyridinyl) benzamide and 2-chloro-N- (3-(1,1-dimethylethyl)phenyl)-3-pyridine carboxamide.

USE/ADVANTAGE - (I) have valuable pharmacological properties esp. they inhibit erythrocyte aggregation and can therefore be used to treat e.g. peripheral, coronary and cerebral circulatory disorders, shock conditions etc. (13Pp Dwg.No.0/0)

Derwent World Patents Index

© 2003 Derwent Information Ltd. All rights reserved.
Dialog® File Number 351 Accession Number 7984532

tert-Butylphenylpyridyl amides, process for their preparation, and medicaments containing these compounds

Patent Number: DE3804346

Publication date: 1989-08-24

Inventor(s): SAAL WOLFGANG VON DER DR RER N (DE); MERTENS ALFRED DR RER NAT (DE); ZILCH HARALD DR RER NAT (DE); BOEHM ERWIN DR MED (DE); MARTIN ULRICH DR MED (DE)

Applicant(s): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH (DE)

Requested Patent: DE3804346

Application Number: DE19883804346 19880212

Priority Number (s): DE19883804346 19880212

IPC Classification: A61K31/165; A61K31/44; C07D213/75; C07D213/81; C07D401/04

EC Classification: C07D213/75B8, C07D213/75B2, C07D213/75B4, C07D401/12, C07D521/00B2H

Equivalents:

Abstract

The present invention relates to tert-butylphenylpyridyl amides of the general formula I [REDACTED] in which A-B denotes the carbonylamino group -CO-NH- or the aminocarbonyl group -NH-CO-, and R1 denotes a hydrogen atom, an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, halogen, hydroxyl, alkoxy, alkenyloxy, alkynyoxy, cycloalkenoxy, cycloalkenylthio, alkylthio, alkenylthio, cycloalkylthio or cycloalkenylthio group or a pyridinyloxy, pyridinylthio, quinolinylthio, naphthylthio, quinaldinyloxy, isoquinolinylthio, indolylthio or oxindolylthio group which can optionally be substituted by alkyl groups, or an imidazolyl, triazolyl,

morpholinyl or thiomorpholinyl group, or R1 denotes a radical of the general formula II [REDACTED] in which X denotes an oxygen or sulphur atom, and R2, R3 and R4 can be identical or different and in each case denote a hydrogen atom, an alkyl, alkenyl, alkynyl, trifluoromethyl, phenyl, halogen, nitro, amino, formyl, hydroxyl, mercapto or cyano group, a hydroxyl group substituted by an alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylsulphonyl, trifluoromethylsulphonyl, alkylcarbonyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl, alkoxy carbonylalkyl or alkoxyalkyl group, an amino group substituted by one or two alkylsulphonyl, trifluoromethylsulphonyl, alkylcarbonyl, formyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl or alkyl groups, a [lacuna] by a ... Original abstract incomplete.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3804346 A1

② Aktenzeichen: P 38 04 346.7
② Anmeldetag: 12. 2. 88
④ Offenlegungstag: 24. 8. 89

⑤ Int. Cl. 4:
C07 D 213/75

C 07 D 213/81
C 07 D 401/04
A 61 K 31/165
A 61 K 31/44
// C07D 401/04,
213;75,215;20,217;24,
209;32,233;16,249;02,

295,12

Behördenagentur

DE 3804346 A1

⑦ Anmelder:

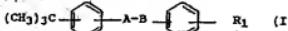
Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim, DE

⑦ Erfinder:

Saal, Wolfgang von der, Dr.rer.nat., 6940 Weinheim, DE; Mertens, Alfred, Dr.rer.nat., 6905 Schriesheim, DE; Zilch, Harald, Dr.rer.nat., 6800 Mannheim, DE; Böhm, Erwin, Dr.med., 6802 Ladenburg, DE; Martin, Ulrich, Dr.med., 6800 Mannheim, DE

⑥ Tert.-Butylphenyl-pyridyl-amide - Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

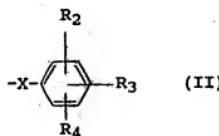
Die vorliegende Erfindung betrifft tert.-Butylphenyl-pyridyl-amide der allgemeinen Formel I



In welcher

A-B die Carboxylaminogruppe -CO-NH- oder die Aminocarbonylgruppe -NH-CO- bedeutet, und
R₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Halogen-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkinyloxy-, Cycloalkoxy-, Cycloalkenylxy-, Alkylthio-, Alkenylthio-, Cycloalkylthio-, Cycloalkenylthio-Gruppe oder eine Pyridinylxy-, Pyridinylthio-, Chinolinylxy-, Naphthiophoxy-, Chinadindinylxy-, Isochinolinylxy-, Indenylxy- oder Oxindolylxy-Gruppe, die gegebenenfalls durch Alkylgruppen substituiert sein können, oder eine Imidazolyl-, Triazolyl-, Morpholinyl-, oder Thiomorpholinyl-Gruppe, bedeutet,
oder

R₁ einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet,



in der

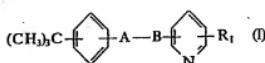
Xein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, und
R₂, R₃ gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkanyl-, Trifluoromethyl-, Phenyl-, Halogen-, Nitro-, Amino-, Formyl-, Hydroxy-, Mercapto-, Cyanogruppe, eine durch eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkylsulfonyl-, Trifluoromethylsulfonyl-, Alkylcarbonyl-, Cyanalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxyacarbonyl-, oder Alkoxyalkylgruppe substituierte Hydroxylgruppe, eine durch eine oder zwei Alkylsulfonyl-, Trifluoromethylsulfonyl-, Alkylcarbonyl-, Formyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, eine durch ein ...

DE 3804346 A1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft tert.-butylphenyl-pyridyl-amide der allgemeinen Formel I

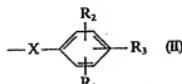
5



10

- in welcher
 A-B die Carbonylaminogruppe $-\text{CO}-\text{NH}-$ oder die Aminocarbonylgruppe $-\text{NH}-\text{CO}-$ bedeutet, und
 R₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkenyl-, Halogen-, Hydroxy-, Alkoxy-,
 Alkenyloxy-, Alkinyloxy-, Cycloalkoxy-, Cycloalkenyl-oxy-, Alkythio-, Alkenylthio-, Cycloalkylthio-, Cycloalkenylthiogruppe oder eine Pyridinyloxy-, Pyridinylthio-, Chinolinyl-oxy-, Naphthyl-oxy-, Chinadinyloxy-, Isochinolinyl-oxy-, Indolyloxy- oder Oxindolyloxygruppe, die gegebenenfalls durch Alkylgruppen substituiert sein können,
 oder eine Imidazolyl-, Triazolyl-, Morpholinyl-, oder Thiomorpholinylgruppe, bedeutet,
 oder
 R₁ einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet,

20



25

- in der
 X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, und
 R₂, R₃, R₄ gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Halogen-, Nitro-, Amino-, Formyl-, Hydroxy-, Mercapto-, Cyanogruppe, eine durch eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkyl-sulfonyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Alkylcarbonyl-, Cyanalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carboxyalkyl- oder Alkoxyalkylgruppe substituierte Hydroxygruppe, eine durch eine Alkyl- oder zwei Alkylsulfonyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Alkylcarbonyl-, Formyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbo- oder Alkyl- oder Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, eine durch ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Piperidino-, Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, eine Alkylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe bedeuten können, oder in der zwei zueinander ortho-ständige Substituenten R₂ und R₃ zusammen mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden,

deren Tautome- und deren physiologisch verträglichen Salze anorganischer und organischer Säuren, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Für den Fall, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I ein Asymmetriezentrum oder eine Asymmetrieebene besitzen, sind auch die optisch aktiven Formen und racemischen Gemische dieser Verbindungen Gegenstand der Erfindung.

Diese Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere wirken sie hemmend auf die Erythrozytenaggregation und können somit Verwendung finden zur Behandlung von Krankheiten, bei denen in der Pathogenese die Erythrozytenaggregation eine wichtige Rolle spielt, wie z. B. periphere, coronare und cerebrale Durchblutungsstörungen, Schockzustände, usw. Die Verbindungen beeinflussen darüber hinaus die Thrombozytentfunktion, steigern die Herzkräft und wirken blutdrucksenkend.

Einige Substanzen der allgemeinen Formel I sind bereits bekannt. So beschreibt die Deutsche Offenlegungsschrift DE 26 16 481 die Synthese von N-[4-(1,1-Dimethylethyl)-phenyl]-3-pyridincarboxamid; J. Streith et al., Nouv. J. Chim. 8, 223-229 beschreiben die Synthese von 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-(6-methyl-2-pyridinyl)benzimid; die Firma Maybridge, Trevillet, Tintagel, Cornwall, PL 340HW, Großbritannien, verkauft 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(3-pyridinyl-oxy)-3-pyridinyl]benzimid unter der Katalog-Nr. BTB 7222; 2-Chlor-N-[3-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-3-pyridin-carboxamid ist in der Deutschen Offenlegungsschrift DE 26 11 601 als Fungizid beschrieben.

Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, sind jedoch neu und Gegenstand dieser Erfindung. Mit Ausnahme der zuvor genannten Verbindungen sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I neu und ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel I können am Phenylring die tert.-Butylgruppe und die Carbonylamin- oder Aminocarbonylgruppe A-B entweder ortho, meta oder para zueinander stehen. Besonders bevorzugt sind Verbindungen, bei denen die beiden Substituenten para zueinander stehen.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel I kann am Pyridinring die Carbonylamin- oder Aminocarbonylgruppe A-B in 2-, 3- oder 4-Stellung verknüpft sein. Besonders bevorzugt sind Verbindungen, in den die Verknüpfung an der 2- oder 3-Position stattfindet. Der Substituent R₁ besetzt dann eine der freien Positionen 2-, 3-, 4-, 5- oder 6.

Bedeutet in den Verbindungen der allgemeinen Formel I der Substituent R₁ eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkoxy-, Alkynyoxy-, oder Alkenyliothiogruppe, so versteht man darunter gerade oder verzweigte Ketten mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt sind dabei die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, tert-Butyl-, Allyl-, Propinyl-, Methoxy-, Ethoxy-, i-Propyloxy-, n-Propyloxy-, n-Butyloxy-, i-Butyloxy-, tert-Butyloxy-, Pentyloxy-, Hexyloxy-, Allyloxy-, Methylthio-, Ethylthio- und die Propylthiogruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel II einer oder mehrerer der Substituenten R₂, R₃, R₄ eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkynyoxy-, Alkysulfonyloxy-, Alkylcarbonyloxy-, Cyanalkyloxy-, Carboxyalkyloxy-, Alkylcarbonylalkyloxy-, Alkoxyalkyloxy-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylsulfonylamino-, Alkylcarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamine-, Alkylcarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe,
so versteht man unter den Begriffen "Alkyl-", "Alkenyl-" oder "Alkinyl-" verzweigte oder unverzweigte Ketten mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen.

Bevorzugt versteht man darunter die
Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl-, tert-Butyl-, Pentyl- und Hexylgruppe, die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propyloxy-, i-Propyloxy-, Allyloxy-, i-Butyloxy-, n-Butyloxy-, tert-Butyloxy-, i-Butyloxy-, n-Pentyloxy-, n-Hexyloxy-, Methylsulfonyloxy-, Ethylsulfonyloxy-, n-Propylsulfonyloxy-, i-Propylsulfonyloxy-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Cyanethyloxy-, Carboxyethoxy-, Ethoxycarbonylethoxy-, Methoxycarbonylethoxy-, Methoxyethyloxy-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Acetylarnino-, Propionylarnino-, Methylsulfonylamino-, Ethylsulfonylamino-, n-Propylsulfonylamino-, i-Propylsulfonylamino-, Acetylaminocarbonylamino-, Propionylaminocarbonylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Butyloxycarbonyl-, Methylinocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Propylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Methylaminosulfonyl-, Ethylaminosulfonyl-, Methylthio-, Ethylthio-, Propylthio-, Methylsulfinyl-, Ethylsulfinyl-, Propylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Ethylsulfonyl- oder Propylsulfonylgruppe.

Weitere Substituenten R₂, R₃ und R₄, die bevorzugt sind, sind die Phenylgruppe, Halogenatome wie Fluor, Chlor oder Brom, die Nitro-, Amino-, Formyl-, Hydroxy-, Mercapto-, Cyano-, Formylamino-, Carboxy-, Piperidinosulfonyl-, Morphinolsulfonyl-, und die Thiomorpholinolsulfonylgruppe und das Wasserstoffatom.

Bilden ortho-ständige Substituenten R₂ und R₃ zusammen mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring, so resultieren daraus Bicyclen unter denen die Methylendioxyphenyl- und die Ethylenedioxyphenylgruppen besonders bevorzugt sind.

Insbesondere sind bevorzugt für R₂ das Wasserstoffatom, die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, tert-Butyl-Fluor-, Chlor-, Brom-, Nitro-, Amino-, Hydroxy-, Mercapto-, Formyl-, Cyano-, Formylamino-, Carboxy-, C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Allyloxy-, i-Butyloxy-, Propargyloxy-, Cyanmethyloxy-, Methoxycarbonylethoxy-, Aminocarbonyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, C₁-C₄-Dialkylamino-, C₁-C₄-Alkylmercapto-, C₁-C₄-Alkylsulfinyl-, C₁-C₄-Alkylsulfonyl-, C₁-C₄-Alkylsulfonyloxy-, die Trifluormethyl- und die Phenylgruppe, für R₃ das Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Dialkylamino-, Fluor-, Chlor-, Brom- und die Hydroxygruppe, für R₄ das Wasserstoffatom, eine Hydroxy- und Methoxygruppe.

Bevorzugte monosubstituierte Phényle sind Fluor-, Chlor-, Brom-, Hydroxy-, Amino-, Cyano-, Trifluormethyl-, Ethoxycarbonyl-, C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkenyl-, Propargyloxy-, Cyanmethoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, Nitro-, Aminocarbonyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, C₁-C₄-Dialkylamino-, C₁-C₄-Alkylmercapto-, C₁-C₄-Alkylsulfinyl-, C₁-C₄-Alkylsulfonyl-, und die Trifluorsulfonyloxygruppe, wobei der Substituent in 2-, 3- oder 4-Stellung stehen kann.

Bevorzugte disubstituierte Phényle enthalten als Substituenten C₁-C₄-Alkyl-, Chlor-, Hydroxy-, C₁-C₄-Alkoxy-, Methylenedioxy-, C₁-C₄-Alkylsulfonyloxy-, Trifluorsulfonyloxy-, C₁-C₄-Alkylthio-, C₁-C₄-Alkylsulfinyl-, C₁-C₄-Alkylsulfonyl-, C₁-C₄-Acyliaminolamino-, Trifluormethylsulfonylaminolamino-, Cyanmethoxy-, Methoxycarbonylmethoxygruppen, wobei die Gruppen gleich oder verschieden sein können und in 1,3,4, 2,5, 2,6, 3,4- und 3,5-Stellung stehen können.

Bevorzugte trisubstituierte Phényle weisen als Substituenten C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkenyl-, C₁-C₄-Alkoxy- und Chlorgruppen auf, wobei die Reste gleich oder verschieden sein können und in 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- oder 3,4,5-Stellung stehen können.

Besonders bevorzugte Verbindungen sind Verbindungen der allgemeinen Formel I in der

A-B die Carbonylaminogruppe -CO-NH- oder die Aminocarbonylgruppe -NH-CO- bedeutet, welche zu der tert-Butylgruppe des Phenylringes paraständig ist, und am Pyridylring in 3-Stellung steht

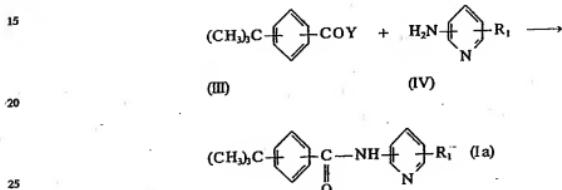
R₁ ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, eine Methylgruppe, eine Methoxy-, Ethoxy-, n-Propyloxy-, i-Propyloxy-, Allyloxy-, n-Butyloxy-, i-Butyloxy-, i-Butenylloxy-, tert-Butyloxy-, Pentyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclohexyloxy-, Methylercapto-, Ethylmercapto-, Pyridinylloxy-, Pyridinylthio-, Chinolinylloxy-, Isochinolinylloxy-, Naphthylloxy-, Oxindolylloxy-, Imidazolyl-, Morpholinyl- und die Thiomorpholinolgruppe bedeutet,

oder einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet, in der X ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom bedeutet;

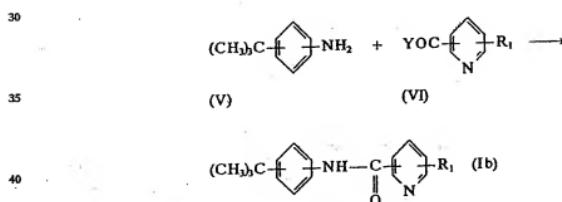
R₂ ein Wasserstoffatom, die Nitro-, Amino-, Fluor-, Chlor-, Brom-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Cyano-, Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl-, tert-Butyl-, Allyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Propyloxy-, Allyloxy-, Trifluormethyl-, Mercapto-, Methylthio-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Methylsulfonyloxy-,

- Cyanmethyloxy-, Methoxycarbonylmethyloxy-, Carboxy-, Ethyloxy-carbonyl-, Formylamino-, Acetylamino-, Methylsulfonylamino- und die Trifluormethysulfonylamino-Gruppe bedeuten kann,
 R_3 ein Wasserstoffatom, die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, tert.-Butyl-, Chlor-, Methoxy-, Hydroxy- oder Dimethylaminogruppe bedeutet,
 R_4 ein Wasserstoffatom, die Hydroxy- oder Methoxygruppe bedeutet.
- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Für Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A-B die Carbonylamino-Gruppe $-CO-NH-$ bedeutet (= allgemeine Formel Ia) ist das in Schema 1 gezeigte Verfahren von besonderem Vorteil, während Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A-B Aminocarbonylgruppe $-NH-CO-$ bedeutet, während Verbindungen der allgemeinen Formel Ib vorzugsweise nach Schema 2 hergestellt werden.
- 10 (= allgemeine Formel Ib) vorzugsweise nach Schema 2 hergestellt werden.

Schema 1



Schema 2



In beiden Fällen handelt es sich um die Bildung eines Amids und das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I besteht in der Umsetzung einer Carbonsäure oder eines Carbonsäuredervates der allgemeinen Formel III (oder VI), in denen Y die Hydroxygruppe, ein Halogenid wie Chlorid oder Bromid, eine Alkoxy- oder Aryloxygruppe, eine Alkylcarbonyloxy- oder Arylcarbonyloxygruppe bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel IV (oder V), zu den Amiden der allgemeinen Formel I. In den Verbindungen der allgemeinen Formel IV und VI hat R_1 die angegebenen Bedeutungen. Einen Überblick über die in den erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I benutzten Methoden geben D. Döpp und H. Döpp in J. Falbe (Herausgeber), Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), Verlag Thieme, Stuttgart, New York: 1985, Seite 934 ff.

45 Die als Ausgangsmaterialien benötigten tert.-Butylbenzoinsäuredervate der allgemeinen Formel III (Alder et al., Chem. Ber. 86, 1364 (1953)) und die tert.-Butylaniline der allgemeinen Formel V (Stroh et al., Angew. Chem. 69, 124 (1957); Biekart et al., Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 71, 321 (1952)) sind literaturbekannt.

50 Die Pyridinamine der allgemeinen Formel IV sind literaturbekannt oder können nach den in der deutschen Offenlegungsschrift DE 18 10 162 und in H. L. Friedman et al., J. Am. Chem. Soc. 69, 1204 (1947) angegebenen Methoden hergestellt werden.

55 Die Pyridincarbonsäuredervate der allgemeinen Formel VI sind literaturbekannt oder können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden (P. I. Pollack und M. Windholz in R. A. Abramovitch, The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyridine and its Derivatives, Part 3, S. 257; J. Wiley and Sons, New York 1974).

60 Bedeutet in der allgemeinen Formel III oder VI Y die Hydroxygruppe, so sind die Verbindung der allgemeinen Formel III oder VI Carbonsäuren. Die bevorzugte Methode zur Umsetzung mit den Aminen der allgemeinen Formel IV oder V besteht in der Reaktion von etwa äquimolaren Mengen des Amins und der Säure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels. Dafür kommt beispielsweise Polyphosphorsäure in Betracht, die dann gleichzeitig als Lösungsmittel dient. Die Reaktionen laufen zwischen 50°C und 200°C ab. Die Endprodukte der allgemeinen Formel I fallen im allgemeinen nach Zugabe von Wasser aus und werden nach Filtration durch Umkristallisation oder säulenchromatographisch gereinigt.

Eine weitere bevorzugte Methode zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I besteht in der Umsetzung von etwa äquimolaren Mengen des Amins und der Säure in einem geeigneten Lösungsmittel mit etwa einer äquivalenten Menge eines Halogenierungsmittels, wie Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid oder Thionylchlorid, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Rückflüssestemperatur der Mischung. Geeignete Lösungsmittel sind Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Diethylether, Toluol, Xylool oder Chlorbenzol. Im allgemeinen fällt das Produkt aus der Lösung aus und wird durch Filtration gewonnen. Falls erforderlich, kann die Reaktionsmischung konzentriert werden, bis zu einem Punkt, bei dem das Produkt aus der Lösung auszufallen beginnt. Als weitere Kondensationsmittel bei dieser Reaktion kommen saure Kationenaustauscher, Sulfoniumsalze, Schwefelsäurehalogenide, 2-Halogencyclidiniumsalze, Phosphoniumsalze und N,N' -Dicyclohexylcarbodiimid in Betracht.

Bedeutet in der allgemeinen Formel III oder VI Y eine Alkoxy- oder Aryloxygruppe, so handelt es sich bei den Verbindungen der allgemeinen Formel III oder VI um Carbonsäureester. Man arbeitet in Gegenwart oder Abwesenheit spezieller Lösungsmittel bei Temperaturen im Bereich von 20°C bis zur Siedehitze des Gemisches. Bevorzugt ist dabei die Reaktion etwa äquimolaren Mengen des Amins und des Esters in Polyphosphorsäure bei $50^{\circ}\text{C} - 200^{\circ}\text{C}$, jedoch kann man auch in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol am besten in Gegenwart von etwas mehr als einem Äquivalent einer Base wie Natriummethanolat oder Butyllithium, oder von Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid arbeiten.

Bedeutet in der allgemeinen Formel III oder VI Y eine Alkylcarbonyloxy- oder Arylcarbonyloxygruppe, so handelt es sich bei den Verbindungen der allgemeinen Formel III oder VI um Anhydride. Die Anhydride im allgemeinen reaktiver sind als Carbonsäuren oder Carbonsäureester, kann man die Umsetzung mit den Aminen der allgemeinen Formel IV oder V schon bei etwas niedrigeren Temperaturen vornehmen. Bevorzugt arbeitet man in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan, Diethylether, Benzol, Toluol, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 60°C . Man gibt dabei das Amin und das Anhydrid in etwa äquimolaren Mengen zusammen, wobei im allgemeinen eine exotherme Reaktion einsetzt. Nach Abklingen wird zur Vervollständigung der Reaktion noch einige Zeit gelind erwärmt.

Bedeutet in der allgemeinen Formel III oder VI Y ein Halogenid, so handelt es sich bei den Verbindungen der allgemeinen Formel III oder VI um Carbonsäurehalogenide. Darunter versteht man in erster Linie Säurechloride und -bromide. Da die Säurechloride reaktiver sind als die Carbonsäuren, -ester, oder anhydride, ist es meist notwendig, die Reaktionsmischung zu kühlen. Man arbeitet am besten bei Temperaturen zwischen -10°C und Raumtemperatur. Bevorzugt geht man dabei so vor, daß nach Schotten-Baumann zur wäßrigen Lösung des Amins der allgemeinen Formel IV oder V, welche noch eine Base wie Alkalihydroxid, Natriumcarbonat oder Pyridin enthält, das Säurechlorid unter Eiskühlung langsam zutropft, und anschließend noch einige Zeit bei Raumtemperatur stehen läßt. Diese Reaktion ist nicht nur in Wasser möglich, sondern auch in organischen Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Ether, Benzol oder Toluol. Auch ohne säurebindende Mittel lassen sich die Amine durch Carbonsäurechloride nahezu quantitativ acylieren, in dem man das Amin und das Carbonsäurechlorid in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Benzol oder Toluol bis zur Beendigung der Gasentwicklung kocht, was 1-24 Stunden dauert. Gibt man jedoch ein säurebindendes Mittel wie Triethylamin oder Pyridin in geringem Überschluß zu, so läuft die Reaktion schon bei Temperaturen zwischen -10°C und Raumtemperatur ab.

Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch in andere Verbindungen der allgemeinen Formel I umgewandelt werden. Dies trifft zu für

a) die Alkylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine Gruppe der allgemeinen Formel II bedeutet, wobei einer oder mehrere der Substituenten R₂, R₃ oder R₄ eine Hydroxy- oder Mercaptogruppe bedeuten, zu den entsprechenden Alkoxy- oder Alkylithrooverbindungen.

Diese Reaktionen werden vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ether, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen -30°C und $+100^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei Raumtemperatur in Gegenwart einer Base wie Kaliumhydroxid und eines Alkylierungsmittels wie Alkyhalogeniden oder Alkylsulfaten durchgeführt.

b) die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet und R₂ eine Alkylsulfonyl- oder Alkylsulfonypuppe darstellt, durch nachträgliche Oxidation einer Verbindung in der R₂ eine Alkylimercaptopuppe ist. Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z. B. Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Eisessig, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach den verwendeten Oxidationsmittel zweckmäßigerverweise bei Temperaturen zwischen -80°C und 100°C durchgeführt.

Zur Herstellung einer Alkylsulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerverweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z. B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Amiensäure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C , mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoësäure in Methylenchlorid oder Chloroform bei -20 bis 60°C , mit Natriummetaperjodat in wäßrigem Methanol oder Ethanol bei -15 bis 25°C , mit Brom in Eisessig oder wäßriger Essigsäure, mit N-Bromsuccinimid in Ethanol, mit tert.-Butyl-hydrochlorit in Methanol bei -80 bis -30°C , mit Jodbenzodichlorid in wäßrigem Pyridin bei 0 bis 50°C , mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C , mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C und mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid bei -70°C , der hierbei erhältene Thioether-Chlorkomplex wird zweckmäßigerverweise mit wäßrigem Ethanol hydrolysiert.

Zur Herstellung einer Alkylsulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerverweise mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z. B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Amiensäure bei 20 bis 100°C oder in Aceton bei

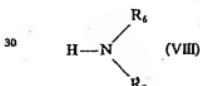
0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoësäure in Eisessig, Trifluoresigsäure, Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure oder Kaliumpermanganat in Eisessig, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20°C.

5 c) die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet und R₂ eine Alkansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Alkansulfonylamino- oder Trifluormethansulfonylamino Gruppe darstellt, durch die nachträgliche Umsetzung einer Verbindung, in der R₂ eine Hydroxygruppe ist mit einer Sulfonsäure der allgemeinen Formel VII

10 R₅—SO₃H (VIII),

in der R₅ eine Alkylgruppe oder die Trifluormethylgruppe darstellt, in Gegenwart eines wasserentziehenden und/oder die Säure oder das Amin aktivierenden Mittels oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten. Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Benzol gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Natriumcarbonat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, in Gegenwart eines die Säure aktivierenden oder wasserentziehenden Mittels wie Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid, vorzugsweise jedoch mit einem reaktionsfähigen Derivat einer Verbindung der allgemeinen Formel VII z. B. mit deren Anhydrid oder Halogenid, wie Methansulfonsäurechlorid oder Ethansulfonsäurechlorid, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50°C, durchgeführt.

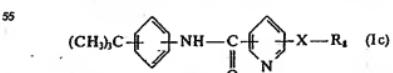
15 d) die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet und R₂ eine durch eine Amino-, Alkylamino- oder Dialkylamino Gruppe substituierte Formylgruppe darstellt, durch die nachträgliche Umsetzung einer Verbindung in der R₂ eine Carboxylgruppe darstellt, oder einem reaktionsfähigen Derivat hiervom wie z. B. Ester oder Säurechlorid mit einem Amin der allgemeinen Formel VIII



35 in der R₆ und R₇, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Alkylgruppen darstellen, oder mit einem reaktionsfähigen Derivat hiervom, falls R₂ die Carboxylgruppe darstellt. Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Ethanol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionylimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, oder eines der Aminogruppen aktivierenden Mittels, z. B. Phosphortrichlorid, und gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat oder einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt, des Weiteren kann während der Umsetzung entstehendes Wasser durch azeotrope Destillation, z. B. durch Erhitzen mit Toluol am Wasserausscheider, oder durch Zugabe eines Trockenmittels wie Magnesiumsulfat oder Molekülarlsieb abgetrennt werden.

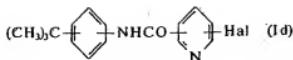
40 Besonders vorteilhaft wird jedoch die Umsetzung mit einem entsprechenden Halogenid, z. B. dem Carbonatsäure- oder Sulfonsäurechlorid und einem entsprechenden Amin, wobei dieses gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C durchgeführt.

45 e) die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ic,



60 in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom sein kann und R₄ eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Pyridinyl-, Chinolinyl-, Naphthyl-, Chinaldinyl-, Isochinolinyl-, Indolyl-, Oxindolylgruppe, oder in der X—Ra einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet, durch die nachträgliche Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel Id,

65



5

in der Hal ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX,

$\text{R}_8\text{---X---H}$ (IX)

10

in der R_8 und X die angegebenen Bedeutungen haben.

Bei dieser Methode handelt es sich um die nucleophile Substitution eines Halogens am Pyridin durch eine Hydroxy- oder Mercaptoverbindung. Einen Überblick über die gebräuchlichen Reaktionsbedingungen geben H. E. Mertel in Halopyridines (in E. Klingsberg, Pyridine and Its Derivatives, in A. Weissberger, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vo. 14, Part 2), J. Wiley and Sons, New York 1961, Seite 351 und M. M. Boudakian in Halopyridines (in R. A. Abramovitch, Pyridine and Its Derivatives, in A. Weissberger und E. C. Taylor, ibid.), Supplement, 1974, Seite 447.

Diese Umsetzungen können ohne Lösungsmittel in der Schmelze vorgenommen werden, vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators wie metallisches Kupfer, Kupfer-(II)-chlorid, Kupfer-(II)-chlorid und dergleichen. Notwendig ist immer die Gegenwart einer Base wie Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumbicarbonat oder Natriumcarbonat. Vorzugsweise führt man die Reaktionen jedoch in Gegenwart eines Lösungsmittels durch, wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Biphenylether. Die geeignete Temperatur sowohl für die Schmelz- wie auch die Lösungsmitteleraktion ist der Bereich von 50–300°C.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffen in Wasser oder Öl, wie z. B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsmittel oder Puffer enthält.

Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Citratpuffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylenimidaintersäuresgüsse und deren nicht-toxische Salze) und hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talcum, hochdispers Kieselguren, hochmolekulare Fettsäuren (wie Stearinäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenlykole). Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 10–1500 mg pro Tag bezogen auf 75 kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, 2–3 mal pro Tag 1–2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 5–500 mg zu verabreichen. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch nur noch 1 mal pro Tag 1–2 Tabletten mit 20–700 mg Wirkstoff gegeben werden müssen. Der Wirkstoff kann auch durch Injektion 1–8 mal pro Tag bzw. durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei Mengen von 10–1000 mg pro Tag normalerweise ausreichen.

Bevorzugt im Sinne der Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen die folgenden:

45

- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-(6-ethoxy-3-pyridinyl)benzamid
- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-(6-butyloxy-3-pyridinyl)benzamid
- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-(6-hexyloxy-3-pyridinyl)benzamid
- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(1-methylethoxy-3-pyridinyl)]benzamid
- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(2-methoxy-4-methylthio-phenyloxy)-3-pyridinyl]benzamid
- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(2-methoxy-4-methylsulfonyl-phenyloxy)-3-pyridinyl]benzamid
- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(2-methoxy-4-methylsulfonyl-phenyloxy)-3-pyridinyl]benzamid
- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(4-biphenyloxy)-3-pyridinyl]benzamid
- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(2-chlorophenoxy)-3-pyridinyl]benzamid
- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(4-chlorophenoxy)-3-pyridinyl]benzamid
- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(2-chloro-3-methylphenoxy)-3-pyridinyl]benzamid
- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(2-aminophenoxy)-3-pyridinyl]benzamid
- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(3-aminophenoxy)-3-pyridinyl]benzamid
- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(4-amino phenoxy)-3-pyridinyl]benzamid
- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(2,3-dimethylphenoxy)-3-pyridinyl]benzamid
- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(2,4-dimethylphenoxy)-3-pyridinyl]benzamid
- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(2,5-dimethylphenoxy)-3-pyridinyl]benzamid
- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(2,6-dimethylphenoxy)-3-pyridinyl]benzamid
- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(3,4-dimethylphenoxy)-3-pyridinyl]benzamid
- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(3-diethylaminophenoxy)-3-pyridinyl]benzamid
- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(3-fluorophenoxy)-3-pyridinyl]benzamid
- 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(2-allylphenoxy)-3-pyridinyl]benzamid

50

55

60

65

- 4-(1,1-Dimethyllethyl)-N-[6-(2-(1,1-dimethyllethyl)-4-methyl-phenyloxy)-3-pyridinyl]benzamid
 4-(1,1-Dimethyllethyl)-N-[6-(4-(1,1-dimethyllethyl)-4-methoxyphenyloxy)-3-pyridinyl]benzamid
 4-(1,1-Dimethyllethyl)-N-[6-(4-methoxyphenoxythio)-3-pyridinyl]benzamid
 4-(1,1-Dimethyllethyl)-N-[6-(2-(4-chlorophenylthio)-3-pyridinyl]benzamid
 5 4-(1,1-Dimethyllethyl)-N-[6-(2-(6-dichlorophenylthio)-3-pyridinyl]benzamid
 4-(1,1-Dimethyllethyl)-N-[6-(4-methylphenylthio)-3-pyridinyl]benzamid
 4-(1,1-Dimethyllethyl)-N-[6-(2-pyridinylthio)-3-pyridinyl]benzamid
 4-(1,1-Dimethyllethyl)-N-[2-(methoxy-3-pyridinyl)benzamid
 4-(1,1-Dimethyllethyl)-N-[2-(propyloxy-3-pyridinyl)benzamid
 10 4-(1,1-Dimethyllethyl)-N-[2(allyloxy-3-pyridinyl)benzamid
 4-(1,1-Dimethyllethyl)-N-[2-(3-pyridinylthio)-3-pyridinyl]benzamid
 2-Methoxy-N-[4-(1,1-dimethyllethyl)phenyl]-5-pyridinecarboxamid
 2-Propyloxy-N-[4-(1,1-dimethyllethyl)phenyl]-5-pyridinecarboxamid
 2-Allyloxy-N-[4-(1,1-dimethyllethyl)phenyl]-5-pyridinecarboxamid
 15 2-Phenoxy-N-[4-(1,1-dimethyllethyl)phenyl]-5-pyridinecarboxamid
 2-(4-Methoxyphenyloxy)-N-[4-(1,1-dimethyllethyl)phenyl]-5-pyridinecarboxamid
 N-[4-(1,1-Dimethyllethyl)phenyl]-3-pyridinecarboxamid
 N-[3-(1,1-Dimethyllethyl)phenyl]-3-pyridinecarboxamid
 N-[2-(1,1-Dimethyllethyl)phenyl]-3-pyridinecarboxamid
 20 2-Methoxy-N-[3-(1,1-dimethyllethyl)phenyl]-5-pyridinecarboxamid
 2-Methoxy-N-[2-(1,1-dimethyllethyl)phenyl]-5-pyridinecarboxamid
 2-(3-Pyridinylthio)-N-[3-(1,1-dimethyllethyl)phenyl]-5-pyridinecarboxamid
 2-(3-Pyridinylthio)-N-[2-(1,1-dimethyllethyl)phenyl]-5-pyridinecarboxamid
 3-(1,1-Dimethyllethyl)-N-(3-pyridinyl)benzamid
 25 3-(1,1-Dimethyllethyl)-N-[6-(3-pyridinylthio)-3-pyridinyl]benzamid
 2-(1,1-Dimethyllethyl)-N-[6-methoxy-3-pyridinyl]benzamid
 2-(1,1-Dimethyllethyl)-N-[6-(3-pyridinylthio)-3-pyridinyl]benzamid
 30 Beispiel 1
 4-(1,1-Dimethyllethyl)-N-[6-(4-cyanophenoxy)-3-pyridinyl]benzamid

35 4,3 ml (22 mmol) 4-tert-Butylbenzoylchlorid in 20 ml Methylenchlorid tropfte man zu 4,1 g (20 mmol) 5-Ami-
 no-2-(4-cyanophenoxy)pyridin und 3,0 ml (22 mmol) Triethylamin in 20 ml Methylenchlorid unter Kühlung mit
 Eiswasser. Man rührte noch 10 min bei Raumtemperatur und engte den Rückstand i. Vak. zur Trockne ein. Das
 zurückbleibende Öl reinigte man säulenchromatographisch (11 Kieselgel 60; Methylenchlorid/Methanol 30/1).
 Fraktionen der reinen Substanz engte man i. Vak. ein. Das zurückbleibende Öl kristallisierte beim Stehen. Man
 40 kristallisierte aus Essigester um, trocknete i. Vak. bei 50°C und erhielt 1,7 g (23%) der Titelverbindung mit dem
 Schmp. 160–162°C.

Analog dem Beispiel 1 erhielt man durch Umsetzung der angegebenen Amine mit 4-tert. Butylbenzoylchlorid
 die folgenden Verbindungen:

45

50

55

60

Bezeichnung	Ausb. (%)	Schmp. [°C]	umkrist. aus:
2 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(4-methoxy-phenyloxy)-3-pyridinyl]benzamid aus 5-Amino-2-(4-methoxyphenyloxy)pyridin	27	150-157	Essigester
3 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(3-trifluormethyl-phenyloxy)-3-pyridinyl]benzamid aus 5-Amino-2-(3-trifluoromethylphenyloxy)pyridin	32	115-118	Essigester
4 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(3,4-dichlor-phenyloxy)-3-pyridinyl]benzamid aus 5-Amino-2-(3,4-dichlorphenyloxy)pyridin	37	153-156	Essigester
5 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(phenyloxy-3-pyridinyl)]benzamid aus 5-Amino-2-phenyloxypyridin	43	169-171	Essigester
6 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(4-methylthio-phenyloxy)-3-pyridinyl]benzamid aus 5-Amino-2-(4-methylthio-phenyl)pyridin			
7 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(4-methylsulfonyl-phenyloxy)-3-pyridinyl]benzamid aus 5-Amino-2-(4-methylsulfonylphenyloxy)pyridin			
8 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(2-methoxy-phenyloxy)-3-pyridinyl]benzamid aus 5-Amino-2-(2-methoxy-phenyloxy)pyridin	83	117-119	Ether/Ligroin
9 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(3-methoxy-phenyloxy)-3-pyridinyl]benzamid aus 5-Amino-2-(4-methoxyphenyloxy)pyridin			
10 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(4-hydroxy-phenyloxy)-3-pyridinyl]benzamid aus 5-Amino-2-(4-hydroxyphenyloxy)pyridin			
11 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(4-methyl-phenyloxy)-3-pyridinyl]benzamid aus 5-Amino-2-(4-methylphenyloxy)pyridin	85	145-147	Ether/Ligroin
12 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(4-ethoxycarbonyl-phenyloxy)-3-pyridinyl]benzamid aus 5-Amino-2-(4-ethoxycarbonylphenyloxy)pyridin	51	135-136	Ether
13 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(3-pyridinyl)oxy-3-pyridinyl]benzamid aus 5-Amino-2-(3-pyridinyl)oxy-pyridin	38	142-150	Heptan/Methyl-ethylketon 2 : 1
14 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-(3-pyridinyl)benzamid aus 3-Pyridylamin	49	137-139	Ethanol/H ₂ O
15 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-(3-methyl-2-pyridinyl)benzamid aus 2-Amino-3-methylpyridin	32	171-176	Ether/Ligroin
16 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-(4-methyl-2-pyridinyl)benzamid aus 2-Amino-4-methylpyridin	14	— Öl	—
17 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-(5-methyl-2-pyridinyl)benzamid aus 2-Amino-5-methylpyridin			
✓ 18 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-(6-methyl-2-pyridinyl)benzamid aus 2-Amino-6-methylpyridin	54	89-91	Ether/Ligroin
✓ 19 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-(6-hydroxy-3-pyridinyl)benzamid aus 5-Amino-2-hydroxypyridin	48	229-230	Ethanol
✓ 20 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-(6-methoxy-3-pyridinyl)benzamid · HCl aus 5-Amino-2-methoxypyridin	52	160	Ethanol
21 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-(6-propyloxy-3-pyridinyl)benzamid aus 5-Amino-2-propyloxypyridin	69	105-107	Ether/Ligroin

	Bezeichnung	Ausb. (%)	Schmp. [°C]	umkrist. aus:
5	22 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(1-methylethoxy)-3-pyridinyl]benzamid aus 5-Amino-2-(1-methylethoxy)pyridin	85	113-114	Ether/Isohexan
10	23 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(2-methylpropoxy)-3-pyridinyl]benzamid aus 5-Amino-2-(2-methylpropoxy)pyridin	81	128-129	Ether/Ligroin
15	24 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-pentyloxy-3-pyridinyl]benzamid aus 5-Amino-2-pentyloxyppyridin	80	103-105	Ether/Ligroin
20	25 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(allyloxy-3-pyridinyl)]benzamid aus 5-Amino-2-allyloxyppyridin	14	105-107	Methylethylketon/Ether
25	26 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(2-methyl-2-propenoxy)-3-pyridinyl]benzamid aus 5-Amino-2-(2-methyl-2-propenoxy)pyridin	48	126-127	Ether
30	27 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(cyclohexyloxy-3-pyridinyl)]benzamid aus 5-Amino-2-cyclohexyloxyppyridin	45	sintert 140 Schmp. 150	Methylenchlorid/ Ether
35	28 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(4-pyridylthio)-3-pyridinyl]benzamid aus 5-Amino-2-(4-pyridylthio)pyridin	59	152-156	Isopropanol
40	29 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(1-imidazolyl)-3-pyridinyl]benzamid aus 5-Amino-2-(1-imidazolyl)pyridin	42	193-195	Ethanol
45	30 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-phenylthio-3-pyridinyl]benzamid aus 5-Amino-2-phenylthiopyridin			
50	31 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-methylthio-3-pyridinyl]benzamid aus 5-Amino-2-methylthiopyridin			
55	32 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(8-chinolinylxyloxy)-3-pyridinyl]benzamid aus 5-Amino-2-(8-chinolinylxyloxy)pyridin	26	211-214	Ethanol
60	33 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(3,3-dimethyl-2-oxo-5-indolinylxyloxy)-3-pyridinyl]benzamid aus 5-Amino-2-(3,3-dimethyl-2-oxo-5-indolinylxyloxy)pyridin			
65	34 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]benzamid aus 5-Amino-2-(4-morpholinyl)pyridin			

Beispiel 35

2-Chlor-N-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-5-pyridin-carboxamid

2,0 g (10 mmol) 2-Chlorpyridin-5-carbonsäurechlorid Hydrochlorid wurden in 100 ml Methylenchlorid vorgelegt und 1,49 g (10 mmol) 4-tert-Butylanilin und 1,4 ml Triethylamin unter Röhren bei Raumtemperatur zugesetzt. Nach 3 Stunden wurde das Methylenchlorid abdestilliert, mit Wasser versetzt, mit 2 N Ammoniak neutralisiert, abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält 2,4 g (82%) der Titelverbindung vom Schmp. 182-184°C.

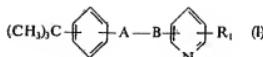
Beispiel 36

2-(3-Pyridinylxyloxy)-N-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-5-pyridin-carboxamid

2,0 g (7 mmol) 2-Chlor-N-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-5-pyridin-carboxamid (aus Beispiel 35) wurde mit 0,96 g (9,6 mmol) 3-Hydroxypyridin, 1,44 g (13,2 mmol) Kaliumcarbonat und 50 ml DMSO 24 Stunden bei 100°C gerührt. Anschließend wurde das DMSO abdestilliert, der Rückstand mit Wasser durchgearbeitet, abgesaugt und das Rohprodukt über Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol 98 : 2) gereinigt. Nach Eindampfen der gewünschten Fraktionen und Auströhen mit Ether erhält man 4,4 g (58%) der Titelverbindung vom Schmp. 144-145°C.

Patentansprüche

1. Tert.-butylphenyl-pyridyl-amide der allgemeinen Formel I



5

in welcher

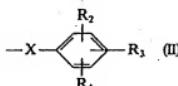
A-B die Carbonylaminogruppe --CO--NH-- oder die Aminocarbonylgruppe --NH--CO-- bedeutet, undR₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Halogen-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkinyloxy-, Cycloalkoxy-, Cycloalkenyloxy-, Alkythio-, Alkenythio-, Cycloalkylthio-, Cycloalkenythiogruppe oder eine Pyridinyloxy-, Pyridinythio-, Chinolinyloxy-, Naphthyloxy-, Chinadinyloxy-, Isochinolinloxy-, Indolyloxy- oder Oxindolyloxygruppe, die gegebenenfalls durch Alkylgruppen substituiert sein können, oder eine Imidazolyl-, Triazolyl-, Morphinyl-, oder Thiomorpholinylgruppe, bedeutet,

10

oder

R₁ einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet,

15



20

in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, und

R₂, R₃, R₄ gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Halogen-, Nitro-, Amino-, Formyl-, Hydroxy-, Mercapto-, Cyanogruppe, eine durch eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkylsulfonyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Alkylcarbonyl-, Cyanalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarboxyalkyl-, oder Alkoxyalkylgruppe substituierte Hydroxygruppe, eine durch eine oder zwei Alkylsulfonyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Alkylcarbonyl-, Formyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, eine durch ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Piperidino-, Morphinno- oder Thiomorpholinogruppe substituierte Sulfonylgruppe, eine Alkythio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe bedeuten können, oder in der zwei zueinander ortho-ständigen Substituenten R₂ und R₃ zusammen mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden,

30

mit Ausnahme der Verbindungen N-[4-(1-Dimethylethyl)-phenyl]-3-pyridincarboxamid, 4-(1-Dimethylethyl)-N-(6-(methyl-2-pyridiny)benzamid, 4-(1-Dimethylethyl)-N-[6-(3-pyridinyloxy)-3-pyridiny]benzamid und 2-Chlor-N-[3-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-3-pyridin-carboxamid,

40

deren Tautomere und deren physiologisch vertraglichen Salze anorganischer und organischer Säuren.

2. Tert.-butylphenyl-pyridyl-amide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1,

in der

A-B die Carbonylaminogruppe --CO--NH-- oder die Aminocarbonylgruppe --NH--CO-- bedeutet, welche zu der tert.-Butylgruppe des Phenylringes paraständig ist, und am Pyridiring in 3-Stellung steht

45

R₁ ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, eine Methylgruppe, eine Methoxy-, Ethoxy-, n-Propyloxy-, i-Propyloxy-, Allyloxy-, n-Butyloxy-, i-Butyloxy-, tert.-Butyloxy-, Pentyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclohexyloxy-, Methylmercapto-, Ethylmercapto-, Pyridinyloxy-, Pyridinythio-, Chinolinyloxy-, Isochinolinyloxy-, Naphthoxyloxy-, Oxindolyloxy-, Imidazolyl-, 1,2-Triazolyl-, Morphinyl- und die Thiomorpholinylgruppe bedeutet,

50

oder einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet, in der

X ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom bedeutet,

55

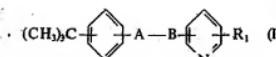
R₂ ein Wasserstoffatom, die Nitro-, Amino-, Fluor-, Chlor-, Brom-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Cyano-, Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl-, tert.-Butyl-, Allyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Propyloxy-, Allyloxy-, Trifluormethyl-, Mercapto-, Methythio-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Methylsulfonyloxy-, Cyanmethoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, Carboxy-, Ethyloxycarbonyl-, Formylamino-, Acetylarnino-, Methylsulfonylarnino- und die Trifluormethylsulfonylaminogruppe bedeuten kann,R₃ ein Wasserstoffatom, die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, tert.-Butyl-, Chlor-, Methoxy-, Hydroxy- oder Dimethylaminogruppe bedeutet,

60

R₄ ein Wasserstoffatom, die Hydroxy- oder Methoxygruppe bedeutet.

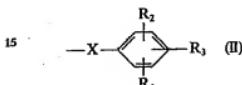
3. Verfahren zur Herstellung von tert.-butylphenyl-pyridyl-amide der allgemeinen Formel I

65



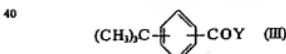
in welcher
 A-B die Carbonylaminogruppe $-CO-NH-$ oder die Aminocarbonylgruppe $-NH-CO-$ bedeutet,
 und

- 5 R₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Halogen-, Hydroxy-,
 Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkinyloxy-, Cycloalkoxy-, Cycloalkenylxoy-, Alkythio-, Alkenylthio-,
 Cycloalkylthio-, Cycloalkenylthiogruppe oder eine Pyridinyloxy-, Pyridinylthio-, Chinolinyloxy-, Naphthy-
 loxy-, Chinaldinylxoy-, Isochinolinyloxy-, Indolyloxy- oder Oxindolyloxygruppe, die gegebenenfalls durch
 Alkylgruppen substituiert sein können, oder eine Imidazolyl-, Triazolyl-, Morpholinyl-, oder Thiomorpholi-
 nygruppe, bedeutet,
 10 oder
 R₁ einen Rest der allgemeinen Formel II bedeutet,

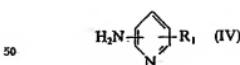


- 20 in der
 X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, und
 R₂, R₃, R₄ gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-,
 Alkinyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Halogen-, Nitro-, Amino-, Formyl-, Hydroxy-, Mercapto-, Cyanogruppe,
 eine durch eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-Alkylsulfonyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Alkylcarbonyl-, Cyanalkyl-,
 Carboxyalkyl-, Alkoxy carbonylalkyl- oder Alkoxy alkylgruppe substituierte Hydroxygruppe, eine durch
 eine oder zwei Alkylsulfonyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Alkylcarbonyl-, Formyl-, Aminocarbonyl-, Alkylami-
 nocarbonyl- oder Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, eine durch ein Wasserstoffatom, eine
 Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylamino- Gruppe substituierte Carbonylgruppe,
 eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Piperidino-, Morphinino- oder Thiomorpholinogruppe substituierte
 30 Sulfonylgruppe, eine Alkythio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe bedeuten können, oder in der zwei
 zueinander ortho-ständige Substituenten R₂ und R₃ zusammen mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind,
 einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden,
 mit Ausnahme der Verbindungen N-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl]-3-pyridincarboxamid, 4-(1,1-Dimeth-
 yl)-N-(6-methyl-2-pyridinyl)benzamid, 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(3-pyridinyloxy)-3-pyridinyl]benzam-
 id und 2-Chlor-N-[3-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-3-pyridincarboxamid,
 35 deren Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze anorganischer und organischer Säuren,
 dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

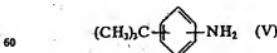
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel III



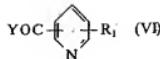
45 in der Y eine reaktive Gruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



- 55 in der R₁ die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt,
 oder
 b) für den Fall, daß A-B die Aminocarbonylgruppe $-NH-CO-$ darstellt,
 eine Verbindung der allgemeinen Formel V



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



in der R₁ und Y die oben angegebene Bedeutungen haben, umsetzt,
und anschließend die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I gewünschtenfalls in andere
Verbindungen der allgemeinen Formel I nachträglich umwandelt, sowie diese Verbindungen gegebenenfalls
in ihre pharmakologisch verträglichen Salze überführt.

4. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 sowie gegebenenfalls
pharmakologisch verträgliche Träger- und/oder Hilfsstoffe.

5. Arzneimittel enthaltend N-[4-(1,1-Dimethylethyl)-phenyl]-3-pyridincarboxamid, 4-(1,1-Dimethylethyl)-
N-(6-methyl-2-pyridiny)benzamid, 4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[6-(3-pyridinyloxy)-3-pyridinyl]benzamid
oder 2-Chlor-N-[3-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-3-pyridin-carboxamid sowie gegebenenfalls verträgliche Träger-
und Hilfsstoffe.

6. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen.

7. Verwendung von Arzneimitteln gemäß Anspruch 5 zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankun-
gen.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -